



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Hereditariedade na Vertigem Posicional Paroxística Benigna**

Sofia José Cosme Ferreira

---

**Maio'2019**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Hereditariedade na Vertigem Posicional Paroxística Benigna**

Sofia José Cosme Ferreira

**Orientado por:**

Dr. Marco Simão

---

**Maio'2019**

## **Resumo**

A vertigem posicional paroxística benigna (VPPB), é a causa mais comum de vertigem periférica, que juntamente com a Neuronite Vestibular e a Doença de Menière, representam cerca de 90% das causas de doença vestibular periférica. Na globalidade, esta é vista como uma doença idiopática, sendo caracterizada pelo deslocamento de otólitos, desde o utrículo, até aos canais semicirculares, onde a sua presença irá causar alterações da perceção dos impulsos nervosos, com consequente alteração dos eixos do movimento. A VPPB caracteriza-se por episódios recorrentes, súbitos, de curta duração e elevada intensidade, de vertigem e nistagmo, associado a desequilíbrio. O diagnóstico é estabelecido à custa da realização da manobra de Dix-Hallpike, para o canal semicircular posterior ou superior, ou a manobra de “Supine Roll Test”, para o canal semicircular horizontal, não sendo necessária a realização de exames complementares. O tratamento passa pela realização de manobras de reposição dos otólitos, como a manobra de Epley, com uma elevada taxa de sucesso. Por ser uma entidade idiopática, com evidência de história familiar positiva como fator de risco, múltiplos estudos têm tentado comprovar a existência de hereditariedade genética associada, através da identificação de mutações específicas, que permitam o surgimento de novas formas de prevenção, diagnóstico precoce e alternativas terapêuticas, que possibilitem um tratamento efetivo, sendo este o ponto focal deste artigo de revisão. No âmbito da hereditariedade, dois artigos foram avaliados, concluindo-se que existe correlação entre a patologia e mutações presentes no cromossoma 15, entre os marcadores GATA151F03N e GATA85D02, e no cromossoma 22, no locus 22q12, com padrão de transmissão familiar com aparente penetrância incompleta. Considera-se, assim, essencial a realização de estudos populacionais adicionais, que permitam extrair conclusões inequívocas.

**Palavras-Chave: Vertigem Posicional Paroxística Benigna; Hereditariedade; Mutações genéticas; cromossoma 15; cromossoma 22q12**

Acrónimos:

VPPB – Vertigem Posicional Paroxística Benigna

SNP (single nucleotide polymorphism)

“O trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.”

## **Abstract**

Benign Paroxysmal Positional Vertigo (BPPV) is the most common peripheral vestibular disease, that along with Vestibular Neuronitis and Menière's Disease represent 90% of its causes. BPPV is mostly an idiopathic disease, caused by the inflow of free-floating particles, the otoconia, from the utricle into the semicircular canals, resulting in aberrant semicircular canal signalling which creates an illusory sense of motion. BPPV is typified by recurrent, sudden, brief episodes of vertigo and nystagmus. The diagnosis can be established with a Dix-Hallpike maneuver for the posterior or superior canals, or Supine Roll Test for the horizontal canal, and typically does not require additional testing. The particle repositioning maneuver is an effective and successful way of treatment. Being an idiopathic disease, with family history as a risk factor, makes it possible to have multiple studies approaching the existence of genetic heredity through the identification of genetic mutations. The end point is to identify preventive measures, early diagnosis and alternative interventions, that allows for an effective treatment, being this the main goal of the article. From the evaluation of two main articles, based on heredity, we conclude that there is an association between the disease and genetic mutations identified on chromosome 15, between markers GATA151F03N and GATA85D02, and on chromosome 22, locus 22q12, consistent with an autosomal dominant pattern of inheritance with incomplete penetrance. Additional population-based studies will be needed to establish further conclusions.

**Keywords: benign paroxysmal positional vertigo; heredity; genetic mutations; chromosome 15; chromosome 22q12**

Acronyms:

BPPV – Benign Paroxysmal Positional Vertigo

SNP (single nucleotide polymorphism)

## Índice

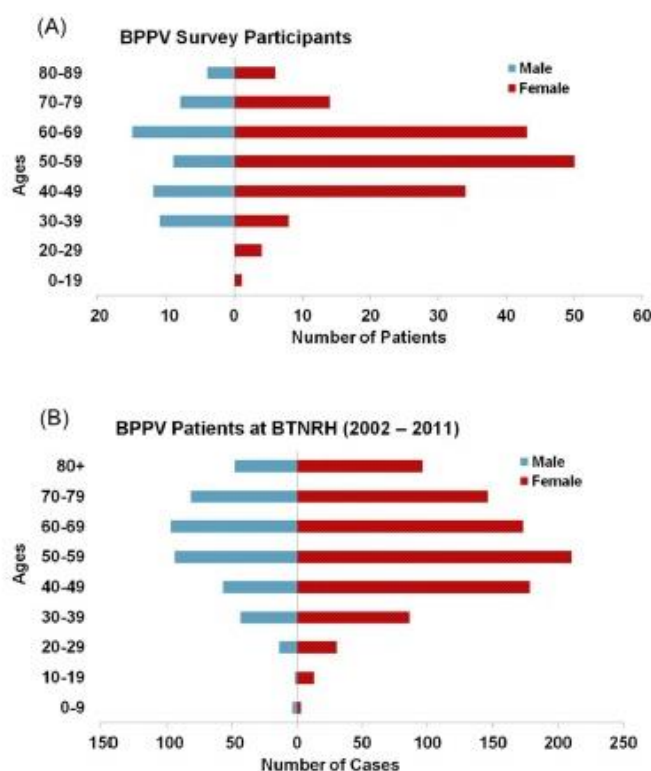
Resumo.....	3
Abstract.....	4
Índice.....	5
Introdução.....	6
Vertigem Posicional Paroxística Benigna (VPPB) – Aspectos Clínicos.....	8
Manobras Provocadoras.....	9
Tratamento.....	12
Fisiologia do Equilíbrio.....	14
Fisiopatologia.....	15
Estudos de Hereditariedade.....	17
Conclusão.....	23
Referências Bibliográficas.....	24

## Introdução

A vertigem, descrita como a sensação de movimento rotacional, é um sintoma comum na prática médica, afetando cerca de 42% da população.<sup>1</sup> Esta resulta do envolvimento assimétrico da atividade basal das vias vestibulares, centrais ou periféricas, que ocorre por episódios, e cuja intensidade é máxima no início da instalação do quadro, diminuindo de intensidade à medida que o fator precipitante se dissipa ou é compensado.<sup>2,7</sup>

Na vertigem de origem periférica, 90% dos casos são atribuídos a três grandes etiologias: a Vertigem Posicional Paroxística Benigna (VPPB), a Neuronite Vestibular e a Doença de Menière. Os restantes casos podem ser atribuídos a outras patologias periféricas, tais como o colesteatoma ou a fístula perilinfática, a patologias centrais, como a doença cerebrovascular ou neoplasias do ângulo cerebello-pontino, ou ainda iatrogénicas.<sup>2</sup>

A vertigem provocada pela VPPB é a causa mais comum da patologia vestibular periférica, estimando-se que afete cerca de 17% da população.<sup>1, 8</sup> Vários estudos epidemiológicos, estimam que a sua prevalência<sup>1, 3, 7</sup> se situe entre 10.7 - 64 por cada 100.000 casos, por ano, com pico de incidência máxima entre a quinta e sexta décadas de vida<sup>4, 6</sup>, afetando mais mulheres que homens, numa proporção de 2,6:1 (figura 1).<sup>4</sup>



**Figura 1: Distribuição da Vertigem Paroxística Posicional Benigna (VPPB) por Idade e Género.**<sup>4</sup>

(A) n=277 casos identificados no questionário do presente estudo. (B) n=1377 casos identificados entre 2002-2011 no BTNRH.

Evidencia-se maior prevalência no sexo feminino, entre a quinta e sexta décadas de vidas.

*In Gender-Based Comorbidity in Benign Paroxysmal Positional Vertigo*

Estudos demográficos, num ensaio realizado em 2014, mostram ainda que a distribuição étnica associada à VPPB é representada por cerca de 95,8% Caucasianos, 2,5% Africanos e 1,3% Asiáticos.<sup>4</sup> Neste mesmo estudo, apurou-se que cerca de 23,8% dos entrevistados afirmavam ter pelo menos um familiar diagnosticado com VPPB, tendo sido este considerado um valor significativo para corroborar a afirmação de existência de predisposição familiar associada a esta entidade (figura 2).<sup>4</sup> Vários outros estudos, realizados ao longo dos últimos anos, têm corroborado a existência de uma padrão de expressão familiar, considerando-se, por tal, a história familiar positiva para VPPB como um dos fatores de risco para o desenvolvimento da patologia, assim como o sexo feminino.

**Table 2.** Family history of BPPV.

Family member	% of yes (n = 54 total)
Parents	29.6% (n = 16)
Children	14.8% (n = 9)
Siblings	27.8% (n = 16)
Siblings and children	1.9% (n = 1)
Parents & siblings	11.1% (n = 6)
Grandparents/uncles/aunts/cousins	7.4% (n = 4)
Spouse	5.6% (n = 3)
No response	1.9% (n = 1)

**Figura 2: História Familiar<sup>4</sup>** *In Gender-Based Comorbidity in Benign Paroxysmal Positional Vertigo*

Estima-se, ainda, que 9% dos casos de vertigem atribuíveis à Vertigem Paroxística Posicional Benigna continuem não diagnosticados.<sup>3</sup>

Assim, este artigo de revisão procura abordar a Vertigem Posicional Paroxística Benigna, discutir a sua fisiopatologia e marcha diagnóstica, de modo a inferir quanto à possibilidade de existência de um padrão de hereditariedade associado a esta entidade, com base em estudos realizados, com o intuito de aprofundar os conhecimentos sobre a patologia, com o potencial de surgirem formas de prevenção, diagnóstico precoce e alternativas terapêuticas, que diminuam o constrangimento e as limitações causadas por esta doença no quotidiano dos doentes.

## Vertigem Posicional Paroxística Benigna (VPPB) – Aspetos Clínicos

A VPPB é caracterizada por episódios de vertigem súbita, de curta duração, na ordem de segundos a minutos, numa média de 30 a 60 segundos, associada a movimentos súbitos da cabeça, normalmente de rotação lateral em posição supina, quando o doente se movimenta na cama ou se tenta levantar de manhã. É normalmente severa e incapacitante, associando-se comumente a náuseas, vômitos e desequilíbrio postural.<sup>3, 6</sup>

Esta é uma etiologia de diagnóstico clínico (figura 3), assentando-se este na realização de uma anamnese cuidada e na realização do exame objetivo neurológico.<sup>10</sup> Os dados assim fornecidos vão permitir a diferenciação da vertigem de causa periférica e de causa central.

Numa vertigem de causa periférica, o nistagmo, quando presente, tem uma latência de 2 a 5 segundos, devido à inércia dos otólitos, é tipicamente horizontal e torsional, é inibido pela fixação do olhar, e a sua direção não se altera com o olhar dirigido para o lado contralateral. Apresenta ainda fatigabilidade e habituação, e está normalmente associado a queixas mais graves e incapacitantes de desequilíbrio. O nistagmo horizontal e torsional, típico, resulta da ativação do músculo oblíquo inferior homolateral e do músculo reto superior contralateral, e a sua intensidade correlaciona-se com a gravidade do quadro.<sup>5</sup>

### Diagnosis of BPPV

#### History

- Rotatory vertigo
- Lasts < 30 seconds
- Precipitated by head movements

#### Dix-Hallpike manoeuvre (posterior canal BPPV)

- Brief latency (1–5 seconds)
- Limited duration (< 30 seconds)
- Torsional nystagmus toward downmost ear
- Reversal of nystagmus upon sitting
- Fatiguability of the response

#### Lateral head turns (horizontal canal BPPV)

- Geotropic nystagmus
- Apogeotropic nystagmus

#### Subjective BPPV

- Classic vertigo during positioning
- No nystagmus seen — repositioning manoeuvres still effective

**Figura 3: Diagnóstico Clínico**<sup>13</sup>

*In* Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV).



Por outro lado, na vertigem de origem central o nistagmo pode ser puramente vertical, horizontal ou torsional, a sua direção pode ser alterada com a mudança do olhar, não é inibido pela fixação do olhar e não apresenta fadigabilidade (figura 4). Está comumente associado a sinais neurológicos e queixas mais ligeiras de desequilíbrio postural.<sup>2,3</sup>

	BPPV	CPPV
Latency	Usual (shorter in HC-BPPV)	Unusual
Duration of attack	Usually less than 60 seconds (longer in HC-BPPV)	Variable, usually longer than BPPV
Direction of nystagmus	Torsional/vertical (PC/AC-BPPV) and horizontal (HC-BPPV); compatible with the stimulated canal plane	Pure vertical (usually downbeat) or pure torsional; not attributable to the stimulated canal plane; possibly mimics BPPV pattern*
Fatigability	Usual (possibly rare in HC-BPPV)	Unusual
Nausea and vomiting	Rare on single precipitating maneuver; not uncommon after several maneuvers; usually associated with intense nystagmus	Frequent even on single precipitating maneuver; not necessarily associated with intense nystagmus
Mechanism	Debris moving in semicircular canal	Damage to central otolith-ocular pathways
Natural course	Spontaneous recovery within several weeks in 70-80%	Spontaneous recovery within weeks possible
Associated neurological signs and symptoms	None	Often cerebellar and other oculomotor signs; possibly none
Brain imaging	Normal	Cerebellar lesions (common in dorsal vermis, nodulus, dorsolateral to the fourth ventricle); cerebellar atrophy; craniocervical anomaly; possibly normal (VBI)

**Figura 4: Aspectos Clínicos de distinção entre a vertigem de causa periférica e a vertigem de causa central.**<sup>19</sup> In Benign Paroxysmal Positional Vertigo

### Manobras Provocadoras:

Realizada a anamnese, o clínico deve efetuar manobras provocadoras, classificadas como suficientes para se estabelecer o diagnóstico. Com foco na VPPB do canal posterior, o canal etiologicamente mais afetado, deve ser feita a manobra de Dix-Hallpike, pela sua capacidade de despoletar os sintomas e fornecer o diagnóstico presuntivo, apresentando uma sensibilidade de 79% a 82% e uma especificidade de 71% a 75%.<sup>5</sup>

Nesta, o doente deve estar inicialmente sentado na mesa de exame, com a cabeça em posição neutra, olhando em frente e com os olhos abertos. Depois o médico deve rodar a cabeça do doente para um dos lados, o lado a ser avaliado, a 45°, de modo a alinhar o canal semicircular posterior com o plano sagital do corpo. O doente é posteriormente colocado, rapidamente, em posição supina, com a cabeça em suspensão num ângulo de -20°, aproximadamente. Especial atenção deve ser dada para não haver hiperextensão cervical que confira um falso positivo. Deve permanecer nesta posição durante 30 segundos, de forma a avaliar a existência de nistagmo. A prova deve ser repetida para o

lado contralateral. O teste é positivo quando no decorrer da manobra surge nistagmo, ou é descrita, pelo doente, a sensação de vertigem (figura 5).<sup>2</sup>



*In Abordagem ao Síndrome Vertiginoso – Acta Médica Portuguesa*

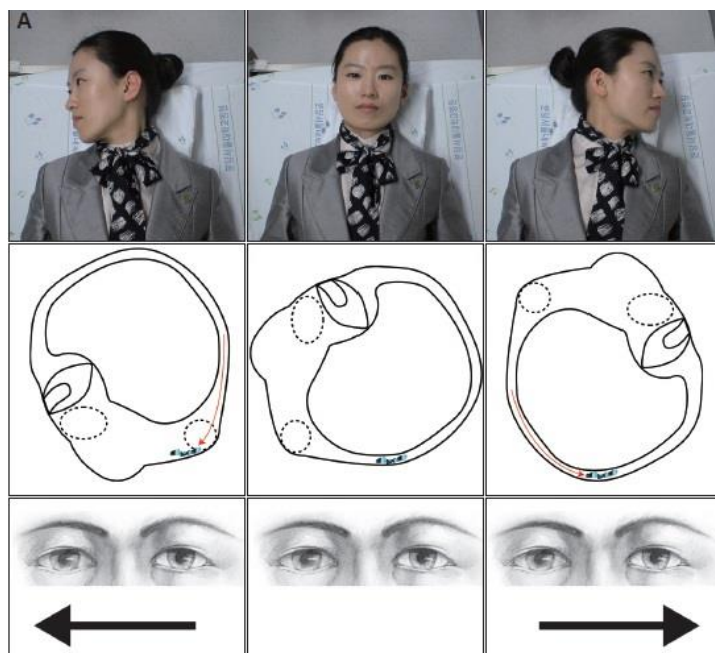
### **Figura 5: Manobra de Dix-Hallpike<sup>2</sup>**

Doente deve estar inicialmente sentado na mesa de exame, com a cabeça em posição neutra, olhando em frente e com os olhos abertos. Depois o médico deve rodar a cabeça do doente para um dos lados, o lado a ser avaliado, a 45°. O doente é posteriormente colocado, rapidamente, em posição supina, com a cabeça em suspensão num ângulo de -20°, aproximadamente. Deve permanecer nesta posição durante 30 segundos, de forma a avaliar a existência de nistagmo. A prova deve ser repetida para o lado contralateral. O teste é positivo quando no decorrer da manobra surge nistagmo, ou é descrita, pelo doente, a sensação de vertigem.

Nos doentes com patologia cervical, cuja manobra anteriormente descrita não pode ser realizada, deve-se optar pela realização da manobra em plano neutro, ou seja, o doente é rapidamente deitado em posição supina, sem suspensão da cabeça, procedendo-se, posteriormente, à rotação da cabeça do doente a 45° para cada um dos lados a ser avaliado, tal como elucidado anteriormente.<sup>3</sup>

Na VPPB afetando o canal horizontal, no decurso da prova de Dix-Hallpike, num doente com história clínica muito sugestiva, pode surgir nistagmo horizontal ou não haver qualquer resposta de nistagmo. Nestes casos, pela existência de elevada suspeição, a afeção deste canal pode ser comprovada pela realização de uma segunda prova provocatória, nomeadamente a prova de Pagnini-McClure, ou “Supine Roll Test” (figura 6). Nesta, o doente é colocado em posição supina, com a cabeça em posição neutra e olhos abertos. A cabeça do doente, é então rodada, rapidamente, para um dos lados a 90°, observando-se a existência ou ausência de nistagmo. Repete-se a prova para o lado

contralateral. O teste é positivo quando surge nistagmo, tipicamente horizontal, com fase rápida para o lado contralateral ao da lesão.



**Figura 6: Supine Roll Test**

O doente é colocado em posição supina, com a cabeça em posição neutra e olhos abertos. A cabeça do doente, é então rodada, rapidamente, para um dos lados a 90°, observando-se a existência ou ausência de nistagmo. Repete-se a prova para o lado contralateral.<sup>19</sup> O teste é positivo quando surge nistagmo, tipicamente horizontal, com fase rápida para o lado contralateral ao da lesão.

*In Benign Paroxysmal Positional Vertigo.*

No entanto, ao contrário da manobra de Dix-Hallpike, que permite o estudo de forma isolada de cada canal semicircular posterior, a manobra de Pagnini-McClure avalia simultaneamente ambos os canais semicirculares horizontais, pelo que a distinção do lado afetado é feita com base nas características do nistagmo, sendo atribuído ao lado com nistagmo mais intenso, com menor latência, com maior duração e menos fatigável.<sup>5</sup>

A VPPB associada ao canal semicircular superior é rara devido à relação anatómica e gravitacional desta estrutura com o utrículo. No entanto, ao realizar a manobra de Dix-Hallpike, há avaliação concomitante dos canais semicirculares posterior e superior. O fator diferenciador é a qualidade do nistagmo, que no canal semicircular posterior é horizontal e torsional, e no canal semicircular superior é vertical em “down-beat” e torsional.<sup>5</sup>

Em alguns doentes, a realização das manobras de provocação pode não desencadear nistagmo, mas o doente pode continuar a descrever a sensação de vertigem. Nestes casos, a prova é considerada positiva e a VPPB é descrita como subjetiva, com nistagmo subclínico, o que corresponde a um quadro mais ligeiro desta entidade, em que não existe ativação do reflexo óculo-vestibular.<sup>5</sup> Nestes doentes, a manobra de reposição de Epley apresenta a mesma eficácia que nos restantes casos, estando preconizada a sua realização.

## Tratamento:

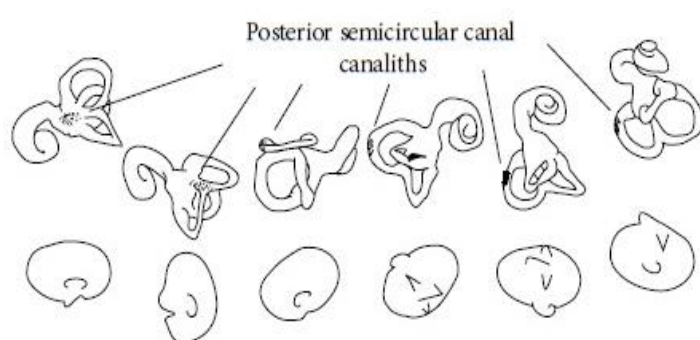
No doente com diagnóstico de VPPB, o tratamento passa pela realização de manobras que permitam recolocar os cristais, os otólitos, de volta aos canais semicirculares (figura 8), nomeadamente a Manobra de Epley (figura 7), podendo esta ser realizada, em ambulatório ou internamento, após estabilização ou tolerabilidade do quadro agudo. Esta manobra consiste em colocar o doente inicialmente sentado na mesa de exame, com a cabeça em posição neutra, olhando em frente e com os olhos abertos. Depois o médico deve rodar a cabeça do doente para um dos lados, o lado a ser intervencionado, a 45°. O doente é posteriormente colocado, rapidamente, em posição supina, com a cabeça em suspensão num ângulo de -20°, aproximadamente. Nesta posição, o médico deverá proceder à rotação cabeça do doente a 90° para o lado contralateral à lesão, permanecendo nesta posição durante cerca de 30 segundos. Depois, deve-se rodar a cabeça do doente 90° adicionais à posição inicial, para o lado afetado, ficando o doente em decúbito lateral, e permanecendo mais 30 segundos nesta posição. O doente levanta-se para o lado em que ficou na posição final da manobra, ou seja, se terminou em decúbito lateral esquerdo, deverá se levantar para o lado esquerdo da mesa de exame, e vice-versa. A manobra pode ser repetida até o doente referir alívio dos sintomas, sendo bem-sucedida em cerca de 91% dos pacientes.<sup>1, 6, 14</sup> A prova é positiva quando em posição sentada o doente não apresenta nistagmo ou sensação de vertigem.<sup>5</sup>



*In Abordagem ao Síndrome Vertiginoso – Acta Médica Portuguesa*

### Figura 7: Manobra de Epley<sup>2</sup>

Doente inicialmente sentado na mesa de exame, com a cabeça em posição neutra, olhando em frente e com os olhos abertos. Depois o médico deve rodar a cabeça do doente para um dos lados, o lado a ser intervencionado, a 45°. O doente é posteriormente colocado, rapidamente, em posição supina, com a cabeça em suspensão num ângulo de -20°, aproximadamente. Nesta posição, o médico deverá proceder à rotação cabeça do doente a 90° para o lado contralateral à lesão, permanecendo nesta posição durante cerca de 30 segundos. Depois, deve-se rodar a cabeça do doente 90° adicionais à posição inicial, para o lado afetado, ficando o doente em decúbito lateral, e permanecendo mais 30 segundos nesta posição. O doente levanta-se para o lado em que ficou na posição final da manobra.



*In Benign Paroxysmal Positional Vertigo: An Integrated Perspective*

### Figura 8: Ilustração da Manobra de Epley<sup>2</sup>

Movimento das partículas concordante com a situação posicional da cabeça, permitindo o seu deslocamento desde o canal semicircular posterior até ao sáculo, onde devem permanecer.

No entanto, o risco efetivo de recorrência é alto, estando estimado em 15% a 30% por ano, com 50% dos doentes a apresentarem quadros de recorrência em algum momento após uma primeira manobra de Epley bem-sucedida, não havendo medicação disponível que previna os novos episódios.<sup>1, 7, 17</sup> Nestes casos, a intervenção médica passa por repetir a manobra de Epley, sendo esta uma intervenção segura e passível de repetições múltiplas.<sup>5</sup> Em cerca de 80% dos casos, a recorrência ocorre logo no primeiro ano,<sup>19</sup> registando-se 27% recorrência nos primeiros 6 meses.<sup>15</sup>

O tratamento farmacológico para controlo sintomático em fase aguda, consiste em induzir supressão vestibular, e é feito com recurso a agentes dopaminérgicos ou histaminérgicos, tais como a metoclopramida ou a beta-histina, respetivamente, que não devem ser utilizados cronicamente, servindo apenas como uma ponte de tratamento até o doente tolerar os sintomas vertiginosos e estar apto para a realização das manobras ou reabilitação vestibular, sendo este o único tratamento efetivo disponível até à data.

O tratamento cirúrgico, necessário em <1% dos casos, apresenta-se como a última linha de intervenção, em casos refratários e/ou recorrentes com impacto significativo na

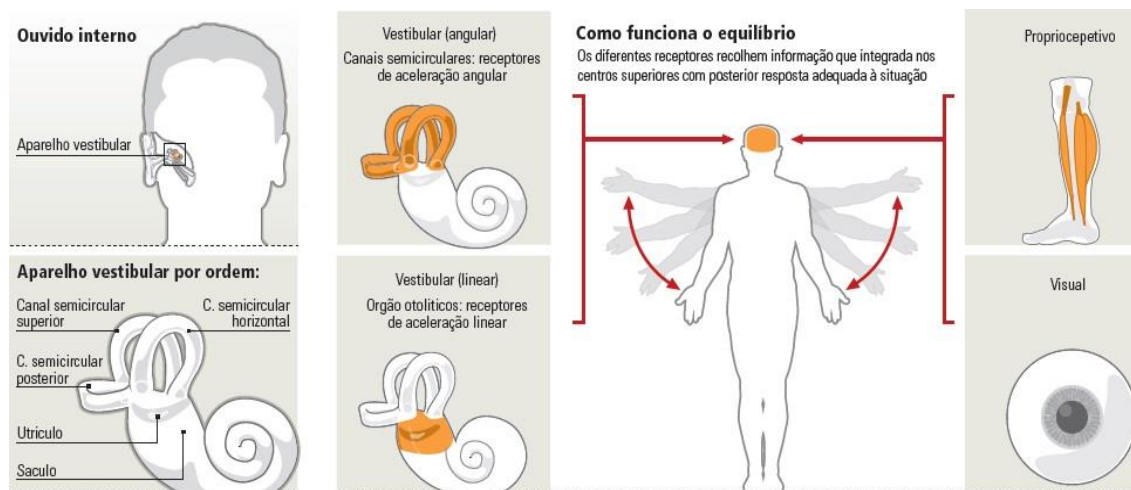
diminuição da qualidade de vida dos doentes, que não apresentam alívio sintomático com as manobras de reabilitação vestibular. São opções a Neurectomia Singular ou a Oclusão do Canal Semicircular Posterior.

Para além disso, os doentes devem ser tranquilizados e assegurados que a VPPB tem um prognóstico favorável, assim como educados, de modo a antecipar o reconhecimento de sinais de alarme que possibilitem uma intervenção precoce e menos nefasta para os mesmos. <sup>5</sup>

### **Fisiologia do Equilíbrio:**

O ouvido interno medeia duas grandes funções: a audição e o equilíbrio. O sistema vestibular periférico é constituído por três canais semicirculares, um posterior, um superior e um horizontal, estruturas responsáveis pela deteção da aceleração angular durante movimentos rotacionais da cabeça, e por dois órgãos otolíticos, o sáculo e o utrículo, responsáveis pela deteção da aceleração linear, e pelas alterações gravitacionais, por intermédio dos otólitos. Destas duas estruturas, o utrículo é mais sensível à aceleração linear nos movimentos realizados no plano horizontal, enquanto o sáculo é mais sensível aos movimentos realizados no plano vertical (figura 9). Em conjunto, este sistema é responsável pela perceção dos movimento e posições corporais. A mácula do utrículo e do sáculo é a estrutura que alberga as células sensoriais – “hair cells”. Este epitélio sensorial projeta-se na membrana otoconial, onde estão ancoradas as otocónias ou otólitos. Os canais semicirculares são preenchidos por endolinfa. Com a rotação da cabeça para um determinado lado, há movimentação da endolinfa para o lado contralateral, o que vai causar movimentação da cúpula através da deflexão dos estereocílios com estimulação ou inibição das células sensoriais, com criação de um potencial de ação que será conduzido até ao córtex, pelo ramo vestibular no VIII par craniano, o nervo vestibulococlear, onde a informação será integrada, daí resultando a noção do movimento.





In A vertigem e as alterações do equilíbrio

**Figura 9: Fisiologia do Equilíbrio**<sup>20</sup>

A estabilidade postural é mantida através do triplo conjunto de informações sensoriais recebidas, com posterior integração central e resposta motora adequada à situação.

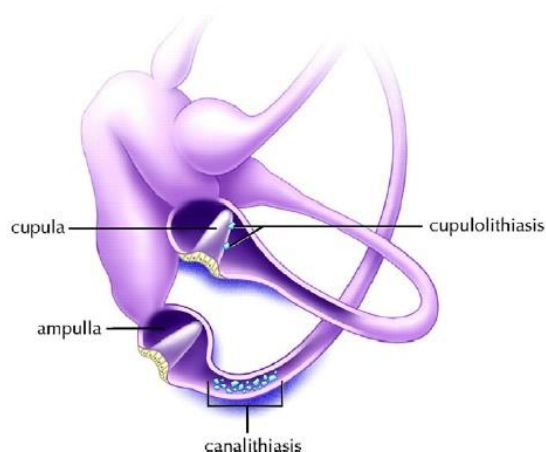
### Fisiopatologia:

De forma consensual, admite-se que sintomatologia inerente à VPPB deve-se a uma sinalização aberrante proveniente dos canais semicirculares, que ao acomodarem no seu interior fragmentos de otólitos, que se desalojaram do seu ponto de origem no utrículo, passam a receber informação inerente às alterações gravitacionais e de aceleração linear, desencadeando potenciais de ação confusionais, que após integração e percepção no córtex, vão criar, de forma ilusória, e sensação de movimento, descrita pelos doentes como vertigem.<sup>5</sup>

Existem, maioritariamente, duas grandes teorias quanto à fisiopatologia desta entidade (figura 10). A primeira, e consensualmente aceite como a mais prevalente, designa-se por Canalolitíase. Descrita por Hall em 1979 <sup>19</sup>, consiste na dissociação de fragmentos de otólitos da membrana interna do utrículo, que livres, são transportados pela endolinfa para o interior dos canais semicirculares, onde vão desencadear potenciais de ação confusionais, conferindo a percepção de movimento. No entanto, alguns estudos demonstraram que a presença de otólitos no canal semicircular, por si só, não é uma condição suficiente para despoletar a sintomatologia, mas que é necessária uma massa de acumulação crítica destes fragmentos para despoletar o quadro.<sup>1, 5, 7</sup> Julga-se que estes fragmentos tenham origem no utrículo, e não no sáculo, pela posição relacional direta que o utrículo apresenta com os canais semicirculares, encontrando-se o sáculo

anatomicamente mais afastado, sem relação direta com os canais semicirculares. Esta entidade pode afetar qualquer um dos três canais, sendo, no entanto, o mais afetado o canal semicircular posterior, com uma prevalência de 80-90%, por ser este o canal mais dependente da ação da gravidade.<sup>5</sup>

A segunda, designada por Cupulolítase, foi descrita pela primeira vez em 1969 por Schucknecht,<sup>20</sup> e admite que os otólitos tornam-se aderentes à cúpula, alterando a percepção fisiológica dos impulsos e condicionando a sintomatologia.<sup>1, 5, 7</sup> Pensa-se que esta teoria explique os casos de VPPB crónica.<sup>5</sup>



*In Benign Paroxysmal Positional Vertigo*

### Figura 10: Ilustração das Teorias<sup>5</sup>

Cupulolítase no canal semicircular horizontal e Canalolítase no canal semicircular posterior.

Reprinted from Parnes, Agrawal and Atlas. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo. Canadian Medical Association 2003. This work is protected by copyright and the making of this copy was with permission of the Canadian Medical Association Journal and Access Copyright.

A maioria dos casos de VPPB, cerca de 70-90%, é classificada como idiopática.<sup>7, 13</sup> As causas secundárias, menos comum, estão associadas a etiologias capazes de induzir desalojamento dos otólitos, tais como, traumas crânio-encefálicos, cirurgias cranianas otológicas e não otológicas, por intermédio do uso de instrumentos com broca, ou secundariamente a uma patologia do próprio ouvido interno, nomeadamente a Neuronite Vestibular ou a Doença de Menière.<sup>5</sup>

### Causes of BPPV

Primary or idiopathic (50%–70%)

Secondary (30%–50%)

- Head trauma (7%–17%)
- Viral labyrinthitis (15%)
- Ménière's disease (5%)
- Migraines (< 5%)
- Inner ear surgery (< 1%)

### Figura 11: Causas de VPPB<sup>13</sup>

*In* Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV).



Assim, sendo esta, maioritariamente, uma patologia idiopática, múltiplas teorias têm surgido ao longo dos anos, na tentativa de explicar a sua ocorrência. Uma delas, e sobre a qual pretende este artigo incidir, é a possibilidade de existência de um padrão de hereditariedade, alicerçado em mutações genéticas, que predisponham geneticamente os indivíduos para o desenvolvimento da referida etiologia.

### **Estudos de Hereditariedade:**

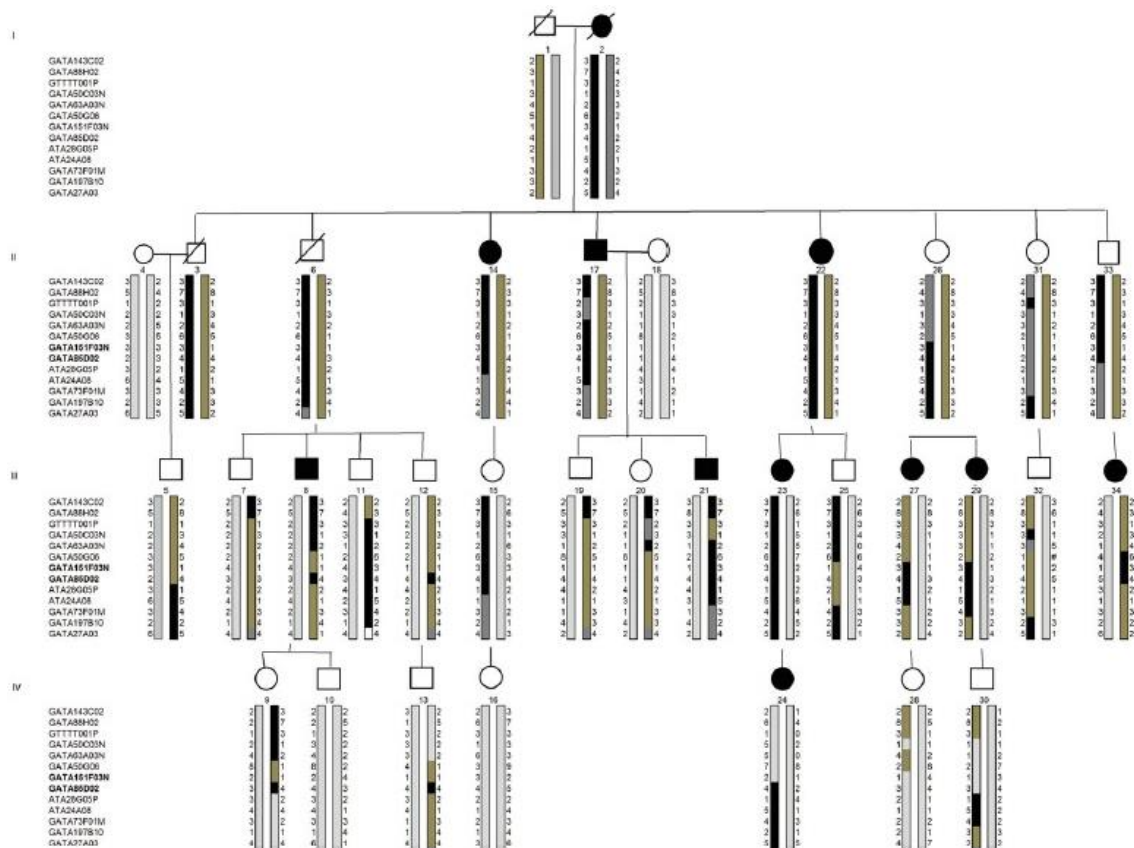
Tendo por base o padrão de expressão clínico desta doença, vários estudos realizados demonstraram, através de evidência clínica e científica, que a história familiar é um fator de risco importante. Estes estudos identificaram que múltiplos indivíduos da mesma família, geneticamente relacionados, são afetados pela doença, sugerindo a existência de um padrão de transmissibilidade familiar com aparente penetrância incompleta.<sup>1</sup> Os indivíduos com história familiar positiva para a VPPB apresentam um risco cinco vezes superior de a desenvolver, comparativamente com o resto da população, o que traduz a presença de suscetibilidade genética associada.<sup>1,5</sup>

Assim, pela elevada prevalência da VPPB e pela descrição de múltiplos testemunhos de anamnese com existência de história familiar positiva para esta entidade, vários estudos têm sido feitos ao longo dos últimos anos, na tentativa de entender se existe ou não hereditariedade associada a esta patologia, ou seja, de a definir geneticamente.

Em 1998, um grupo de investigadores, num estudo que englobava 240 doentes, 120 com diagnóstico de VPPB e 120 com quadros de vertigem sem o diagnóstico de VPPB, determinou que os doentes do subgrupo que apresentava a doença tinham um risco cinco vezes maior de ter familiares com a mesma patologia, do que a restante população.<sup>8</sup> Para além disso, definiram que cerca de 5% dos doentes afetados pela VPPB apresentavam história familiar positiva, o que estaria de acordo com a existência de um padrão de transmissão hereditária, sem, no entanto, terem concluído quanto ao seu padrão de transmissibilidade ou à existência de mutações genéticas identificáveis.<sup>8</sup>

Em 2014, esse mesmo grupo de investigadores deu continuidade ao estudo, baseando-se na avaliação de uma família de 34 indivíduos, distribuídos por três linhas geracionais, com múltiplos indivíduos afetados ao longo das três gerações, num total de 10, e com diagnóstico clínico prévio estabelecido para VPPB.<sup>1</sup> Para o efeito, foram colhidas amostras de sangue de todos os indivíduos, posteriormente sujeita sequenciação genética e avaliação, pelo uso de 400 repetições de microssatélites, de acordo com

padrões de hereditariedade autossômico dominante e recessivo, sendo o processamento dos dados feito por dois programas informáticos: MLINK e SIMWALK 2, e os dados avaliados segundo os modelos: 2 point LOD score e multipoint LOD score. Os resultados obtidos sugerem que, de acordo com um padrão de hereditariedade autossômica dominante, existe relação entre a patologia e mutações nos cromossomas 7, 15, 16 e 20. No entanto, associado ao padrão de hereditariedade autossômica recessiva, apenas foram evidenciadas mutações no cromossoma 15, pelo que se concluiu, que de forma independente do padrão de transmissibilidade, há relação da entidade com o cromossoma 15, em especial com o marcador GATA85D02. Após restrição do estudo ao cromossoma 15 e respetivo mapeamento genético, foi encontrado um intervalo crítico, entre os marcadores GATA151F03N e GATA85D02, associado ao padrão de transmissão desta família, que se revelou ser Autossômico Dominante com Penetrância Incompleta, uma vez que dois elementos da família, os indivíduos 26 e 33, apresentados na figura 11, não exibiam sintomas apesar de possuírem o haplótipo da doença.<sup>1</sup>

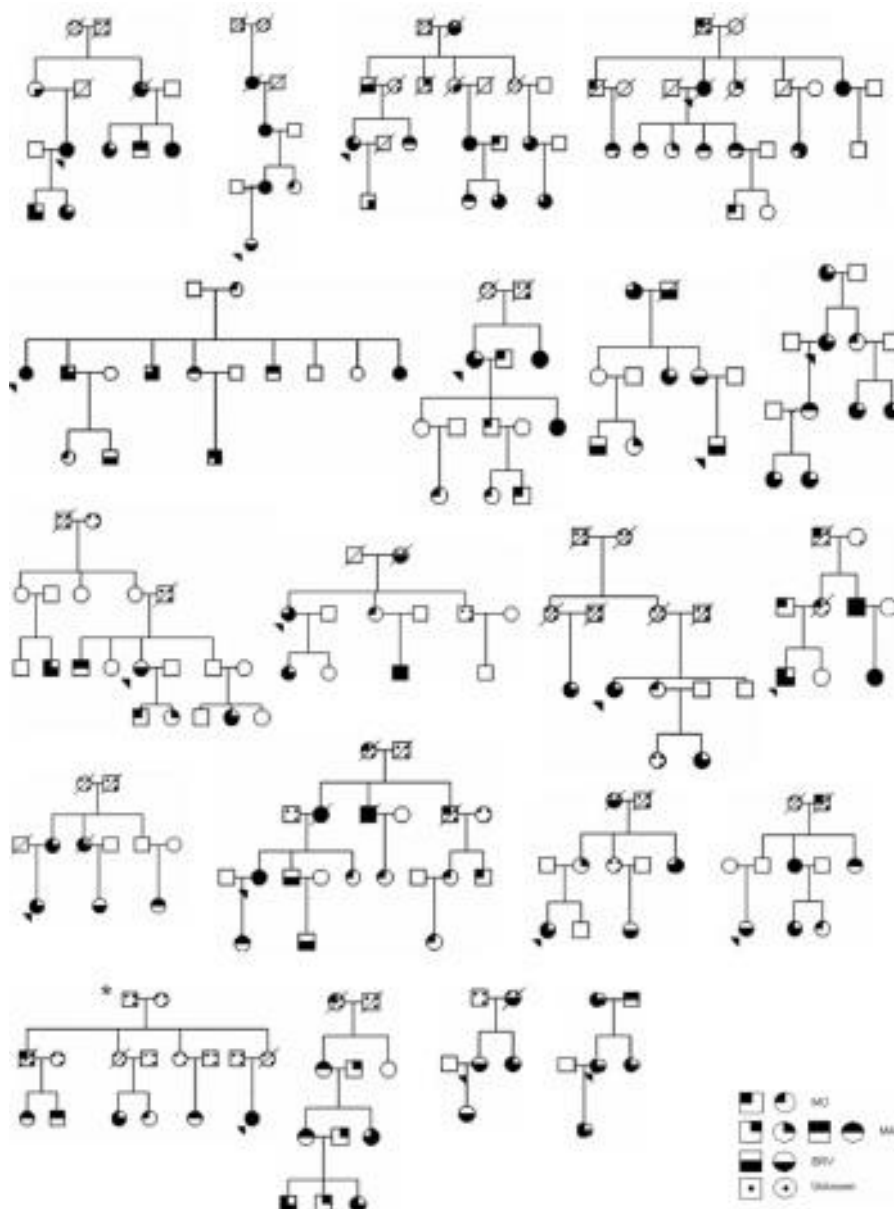


*In A familial form of benign paroxysmal positional vertigo maps to chromosome 15*

**Figura 11: Árvore Geneológica com expressão dos haplótipos do cromossoma 15 <sup>1</sup>**

Avaliação de uma família de 34 indivíduos, distribuídos por três linhas geracionais, com múltiplos indivíduos afetados ao longo das três gerações, num total de 10, e com diagnóstico clínico prévio estabelecido para VPPB. Desta contagem não entram os não vivos, por incapacidade de confirmação da história clínica. Destaca-se o intervalo de marcadores genéticos entre **GATA85D02** (60.2 CM) e **GATA151F03N** (48.2 CM).<sup>1</sup>

Em 2006, uma equipa multidisciplinar, da Universidade da Califórnia, USA, levou a cabo um estudo que englobava 20 famílias, com o intuito de aumentar a probabilidade de detetar novas mutações transversais à população. Este estudo englobava um total de 257 indivíduos, distribuídos por três linhas geracionais, em cada família, dos quais 148 consentiram serem genotipados e 77 apresentavam, pré-estudo, o diagnóstico clínico de VPPB.



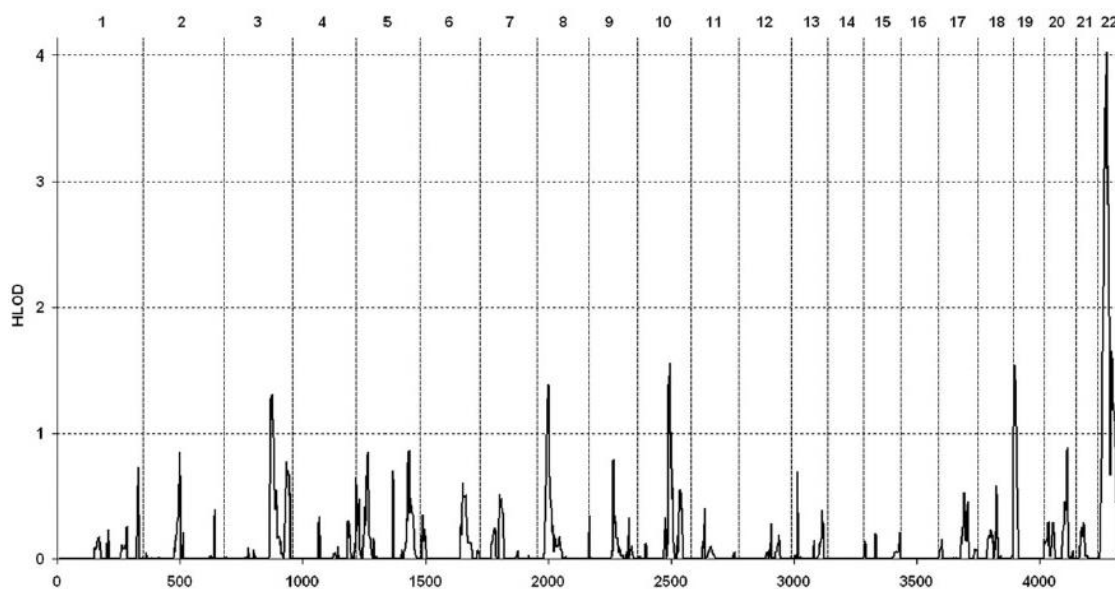
*In A genome-wide linkage scan of familial benign recurrent vertigo: linkage to 22q12 with evidence of heterogeneity* <sup>9</sup>

### **Figura 12: Árvore Geneológica das 20 famílias estudadas.** <sup>9</sup>

Avaliação de 20 famílias, 257 indivíduos, distribuídos por três linhas geracionais, com múltiplos indivíduos afetados ao longo das três gerações, num total de 77 com diagnóstico clínico estabelecido VPPB.

Os doentes foram selecionados através da consulta e contactados, em seguida, os familiares, sendo apenas elegíveis aqueles que reunissem três linhas geracionais. Procedeu-se à colheita de amostras de sangue com genotipagem de 148 dos 257 indivíduos, pelo chip Affymetrix GeneChip ® Human Mapping 10K, contendo 11000 SNP (single nucleotide polymorphism), segundo um padrão de hereditariedade autossômico dominante. Os dados obtidos foram avaliados segundo os modelos de análise genética paramétrico (HLOD) e não paramétrico (NPL score).

Deste estudo, resultou a identificação de uma mutação prevalente com um valor  $\alpha=0,7$ , ou seja, 70% das famílias demonstraram uma mutação em associação com esta região, nomeadamente, no locus 22q12. As amostras foram estudadas por doze modelos distintos, sendo que a maioria apresentava o locus referido como suscetível à doença (figura 13).

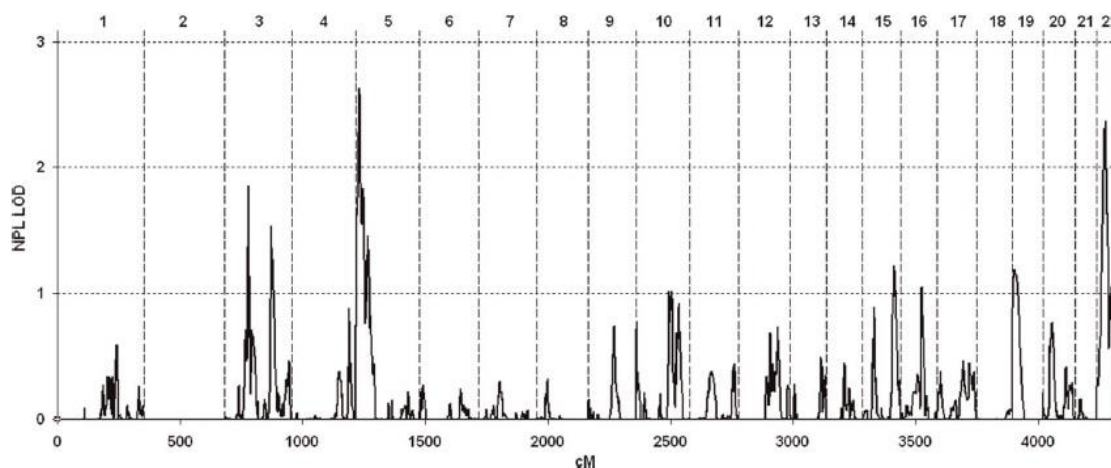


*In A genome-wide linkage scan of familial benign recurrent vertigo: linkage to 22q12 with evidence of heterogeneity* <sup>9</sup>

### **Figura 13: Resultados da análise genómica Multipoint HLOD.** <sup>9</sup>

LOD score está representado no eixo dos yy, enquanto a posição do cromossoma está identificada no eixo dos xx. Os cromossomas estão ordenados numericamente.

Outros genes foram evidenciados, nomeadamente nos cromossomas 5 e 3, mas com menor expressão, não tendo sido aprofundado o estudo nesta vertente, demonstrando-se, no entanto, a existência de heterogeneidade genética (figura 14).<sup>9</sup>



*In A genome-wide linkage scan of familial benign recurrent vertigo: linkage to 22q12 with evidence of heterogeneity*

**Figura 14: Resultados da análise genómica NPL.<sup>9</sup>**

LOD score está representado no eixo dos yy, enquanto a posição do cromossoma está identificada no eixo dos xx. Os cromossomas estão ordenados numericamente.

No entanto, ainda não existem estudos suficientes, nem evidência suficiente para concluir de forma inequívoca que a Vertigem Posicional Paroxística Benigna tem na base da sua fisiopatologia a existência de mutações genéticas. Ressalve-se que existem outros estudos realizados por equipas de investigadores chineses, com abordagem de outras famílias, sem haver, no entanto, acesso livre aos resultados. Ainda assim, pela elevada prevalência da doença na população, concordante com história familiar positiva, e pelos múltiplos estudos apresentados, ainda que os resultados sejam limitados a algumas famílias, não é possível rejeitar a possibilidade da sua existência.

Para além disso, vários estudos indicam que a vertigem paroxística benigna é uma patologia que, não só compromete a qualidade de vida dos doentes, mas também constitui uma causa considerável de gastos em saúde e económicos, na medida em que 69.8% dos doentes admitem ter diminuído a sua produtividade no trabalho, 63.3% perderam dias de trabalho pela doença e 5.7% despediram-se por incapacidade de manterem as suas funções. A média de dias gastos no hospital pela doença foi de 2.0 +- 5.4 dias por paciente, com aumento dos gastos de recursos hospitalares, associados a exames complementares

de diagnóstico desnecessários e tratamentos ineficazes e, acima de tudo, com um impacto negativo na esfera psicológica do doente, com ansiedade, medo e evicção social, familiar e profissional, descrita por cerca de 70% dos doentes.<sup>3</sup>

Num estudo realizado em 2014 concluiu-se que os doentes com diagnóstico de VPPB são mais suscetíveis ao desenvolvimento de depressão, isolamento social e redução das atividades diárias, estando isto maioritariamente associado ao medo de desenvolver quadros de vertigem e quedas.<sup>3, 12</sup>

## **Conclusão**

Apesar da Vertigem Posicional Paroxística Benigna continuar, até à data, como uma entidade maioritariamente idiopática, benigna e autolimitada, e apesar do tratamento disponível na atualidade, as manobras de reposição dos fragmentos, serem altamente eficazes na grande maioria dos doentes, há necessidade de desenvolver métodos de prevenção e diagnóstico precoce, assim como a criação de um tratamento médico dirigido, que permita diminuir a recorrência desta patologia, que é muitas vezes incapacitante e degradadora da qualidade de vida dos pacientes.

É de salientar que a VPPB tem uma elevada prevalência e um elevado impacto na qualidade de vida do doente, comprometendo em larga escala o seu quotidiano pessoal, familiar, social e profissional, sendo, por tal, uma etiologia com estudo prioritário.

Para além disso, os estudos realizados evidenciam a existência de uma baixa taxa de diagnóstico desta entidade nos cuidados de saúde primários, o que, por si, condiciona aumento dos encargos e gastos pessoais e em saúde.<sup>18</sup> Alguns estudos indicam que apenas 10% a 20% dos doentes recebem tratamento adequado, após alguns meses de atraso no diagnóstico, sublinhando-se cada vez mais a necessidade de educação e formação médica dirigidas, que potenciem um diagnóstico precoce e um tratamento dirigido.<sup>5</sup>

Os estudos realizados até à conclusão deste artigo, evidenciam a existência de história familiar positiva como fator de risco, com uma probabilidade cinco vezes superior de desenvolver a VPPB, assim como a existência de suscetibilidade genética associada a transmissibilidade com penetrância incompleta, com um padrão de heterogeneidade.

Deste modo, considera-se essencial a necessidade de estudos populacionais adicionais, que permitam extrair conclusões inequívocas, para que, sendo confirmada a existência de hereditariedade, sejam desenvolvidos novos estudos, mais direcionados e específicos, que tornem os objetivos anteriormente mencionados uma realidade, de modo a que seja possível identificar indivíduos com maior suscetibilidade para desenvolverem a doença, ou com maior risco de recorrência ou resistência ao tratamento, cuja intervenção atempada pode alterar o curso da doença.

## Referências Bibliográficas

1. Gizzi M, Paddareddygar L, Grewal R. A familial form of benign paroxysmal positional vertigo maps to chromosome 15. *International Journal of Neuroscience* 2014.
2. Macedo A. Abordagem ao Síndrome Vertiginoso. *Acta Médica Portuguesa*. 2010. 23:095-100.
3. Parham K. Benign Paroxysmal Positional Vertigo: Na Integrated Perspective. *Advances in Otolaryngology*. 2014.
4. Ogun AO, Janky KL, Cohn ES, Buki B, Lundberg YW. Gender-Based Comorbidity in Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Plos one*. 2014. Volume 9.
5. You P, Instrum R, Parnes L. Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2018.
6. Thompson TL, Amedee R. Vertigo: A Review of Common Peripheral and Central Vestibular Disorders. *The Ochsner Journal*. 2009. 9:20 – 26.
7. Strupp M, Brandt T. Diagnosis and Treatment of Vertigo and Dizziness. *Dtsch Arztebl Int* 2008. 105(10): 173-80.
8. Gizzi M, Ayyagari S, Khattar V. The familial incidence of Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998; volume 118: 774-777.
9. Lee H, Jen JC, Wang H, Chen Z, Mamsa H, Sabatti C, Baloh RW, Nelson SF. A genome-wide linkage scan of familial benign recurrent vertigo: linkage to 22q12 with evidence of heterogeneity. *Human Molecular Genetics*, 2006, Vol. 15, No. 2; 10.1093.
10. Baloh, RW. Vertigo. *Lancet* 1998, 352: 1841-1846.
11. Kanashiro AMK, Pereira CB, Melo ACP, Scaff M. Diagnóstico e Tratamento das Principais Síndromes Vestibulares. 2005. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 63: 140-144.
12. Brevern WV, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. 2007; 78: 710-715.
13. Parnes LS, Agrawal SK, Atlas J. Diagnosis and management of benign paroxysmal psitional vertigo (BPPV). *Canadian Medical Association*. 2003. 169: 681-693.
14. Vázquez, PP, Franco-Gutiérrez V. Treatment of benign paroxysmal positional vertigo. A clinical review. *Journal of Otology*. 2017. 165-173.
15. Pérez P, Franco V, Aldama P, Alvarez MJ, Méndez JC. Recurrence of benign paroxysmal positional vertigo. 2012. *American Otological Society*. 33: 437-443.



16. Cohen HS, Kimball KT. Effectiveness of treatments for benign paroxysmal positional vertigo of the posterior canal. 2005. American Otological Society. 26: 1034-1040.
17. Kansu L, Avici S, Yilmaz I, Ozoluoglu LN. Long-term follow-up of patients with posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. 2010. Acta Otolaryngologica. 130: 1009-1012.
18. Fife D, FitzGerald JE. Do patients with benign paroxysmal positional vertigo receive prompt treatment? 2005. International Journal of Audiology. 44: 50-57.
19. Lee SH, Kim JS. Benign Paroxysmal Positional Vertigo. 2010. Journal of Clinical Neurology. 6: 51-63.
20. Araújo, P. A vertigem e as alterações do equilíbrio. 2007. iess pro, 5.